

症 例 報 告

IPNB の 1 切除例

上 田 泰 弘¹⁾, 宮 本 勝 文²⁾, 江里口 光太郎²⁾, 荒 瀬 裕 己²⁾, 川 嶋 太 郎²⁾,
坂 平 英 樹²⁾, 高 橋 応 典²⁾, 大 石 達 郎²⁾, 小 山 隆 司²⁾

¹⁾兵庫県立がんセンター消化器外科

²⁾兵庫県立淡路医療センター外科

(平成27年1月28日受付) (平成29年4月5日受理)

症例は62歳男性、胆管炎を繰り返すため精査され、肝左葉の粘液産生胆管腫瘍の診断で、手術を施行された。術前に悪性の確定診断はなされていなかったが、粘液産生悪性腫瘍には悪性例が多いことから、胆管癌に準じてリンパ節郭清を伴う肝左葉切除術＋肝外胆管切除術を施行し、術後の組織診で胆管内乳頭状腫瘍 (Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: 以下 IPNB, borderline malignancy) と診断された。IPNB とは膵 IPMN の counterpart と考えられ、比較的新しい疾患概念で近年報告数が増加しているが、粘液産生胆管腫瘍等、従来の疾患概念や IPMN との関連性や違いは未だ明確ではない。また、良性でも胆管炎等の重篤な合併症を起こすため、基本的に全て治療の対象になる点で IPMN と異なり、重要である。胆管炎を繰り返す症例では本疾患も念頭に置く必要がある。

はじめに

近年、胆管内腔に乳頭状増殖を示す胆管上皮性腫瘍をまとめた胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, 以下 IPNB) と呼ばれる新たな疾患概念が提唱されている。形態学的・組織学的に膵管内乳頭状粘液腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm, 以下 IPMN) と共通点がみられるが、胆管では悪性例が多く粘液の過剰産生を伴わないことが多いなど相違点もみられ、IPNB を IPMN の類縁疾患と捉えてよいのか議論の余地もある。またこれまでの粘液産生胆管腫瘍と呼ばれる疾患単位があり、IPNB との間の関連性や違いの検討は十分ではない。今回、繰り返す胆管炎を契機に粘液産生胆管腫瘍の診断で切除された IPNB の 1 例を

経験したので報告する。

症 例

患者: 60代, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 高血圧症, 糖尿病, 心房細動でワーファリン内服, 左下肢急性動脈閉塞にて手術

現病歴: 症例は60代, 男性。これまでも2回同様の症状で胆管炎と診断され, 入院治療歴があった。今回, 上記主訴で初診から1年5ヵ月後に胆管炎の診断で入院となった。精査の後に粘液産生胆管腫瘍と診断され, 翌月に手術となった。

術前現症: 発熱を認めず, 腹部には腫瘤を触知せず, 圧痛もみられなかった。

術前血液生化学検査所見: ワーファリン内服中のため PT INR 1.80 と PT 延長を認め, 血清総ビリルビン 1.37 mg/dl, 直接ビリルビン 0.50 mg/dl と軽度の高ビリルビン血症を認めたが, その他肝胆道系酵素値の異常を認めず, ICG 15分値も 8.5% と良好であった。白血球および CRP 値も基準範囲内であり, 術前に活動性の炎症を示唆する所見を認めなかった。腫瘍マーカーについても, CEA 0.9 ng/ml, CA19-9 16.2 U/ml と基準範囲内であった。

腹部造影 CT 検査所見: B2 に拡張がみられ, 左肝管でわずかに造影効果を受けるも肝実質よりも低吸収の構造がみられ, 内部に粘液を豊富に含んだ病変が疑われた (図 1)。

MRI 検査所見: S2 の肝内胆管内に T1 で均一な低信号, T2 でやや不均一な高信号を呈する乳頭状の腫瘍性病変

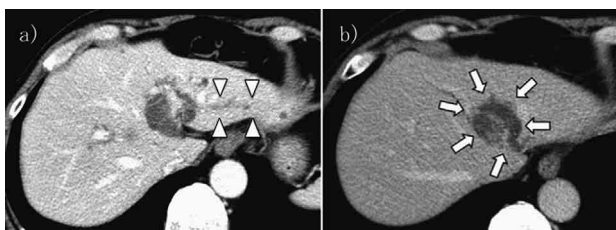


図1

- a) B2の拡張を認める（矢頭）。
b) 拡張した肝内胆管内に粘液を豊富に含む病変内を認め、内部にわずかに造影される構造を認めた（矢印）。

を認めた。右肝管内への明らかな進展は認めなかったが右葉でも胆管拡張がみられたことより、粘液産生胆管腫瘍が疑われた（図2）。

ERC 検査所見：胆道造影検査では粘液によると思われる可動性のある透亮像を認めた（図3）。IDUSでは、左肝管からB4分岐にかけて腫瘍を認めた（図4）。擦過細胞診および胆汁細胞診はいずれも陰性であった。経口胆道鏡検査は入らず不可であった。

以上より粘液産生胆管腫瘍の診断で、初診から1年半後肝左葉切除術＋左尾状葉切除術＋肝外胆管切除術＋リンパ節郭清＋右肝管空腸吻合術を施行した。

手術所見：メルセデスベンツ切開で開腹したところ、肝外側区域に術前CT等で指摘された腫瘍を触知した。肝表面へは露頭しておらず、明らかなリンパ節転移や腹膜播種の所見を認めなかった。胆管癌に準じ、肝十二指腸間膜の郭清および胆嚢摘出術を行い、術中迅速診で下部総胆管および右肝管の断端が腫瘍陰性であることを確認し、肝管空腸吻合を行った。

手術時間は8時間13分、出血量は1,211mlで照射赤血球濃厚液4単位を輸血した。

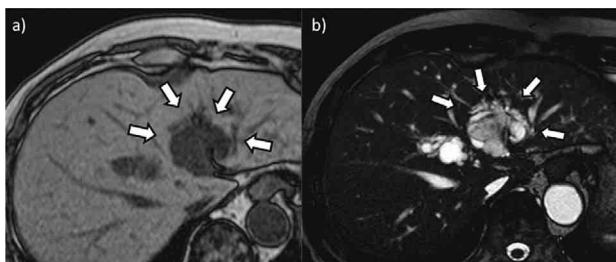


図2 CTの病変と同部位にa) T1で低信号, b) T2強調画像で高信号の腫瘍影を認めた（矢印）。

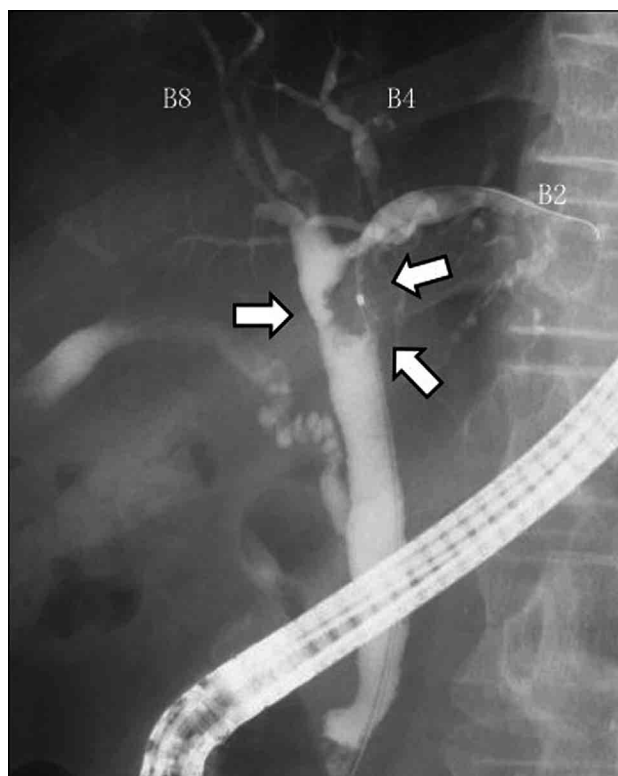


図3 粘液による透亮像を認めた（矢印）。

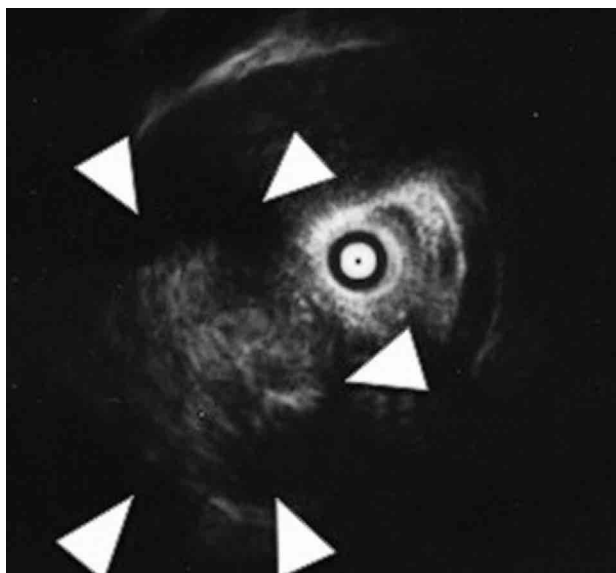


図4 左肝管内に内腔に突出する腫瘍影を認める（矢頭）。

摘出標本所見：S2に2 cm程度に拡張し、粘液を豊富に含んだ胆管を認め、内腔に突出する乳頭状の構造を認め

た (図 5)。標本上は、嚢胞性腫瘍と左肝管および B2 との連続性を指摘し得なかった。

病理組織所見：異型の目立たない円柱上皮細胞による、やや複雑な乳頭状構造を認めた。腺管の一部には癒合が認められ、境界悪性の IPNB の所見であった。腫瘍細胞の phenotype は膵胆管型であった。郭清したリンパ節には転移は認められなかった (図 6)。

術後経過：術後 24 日目に腹腔内膿瘍による発熱を認めるも、経皮的ドレナージで改善し、術後 55 日目に自宅退院となった。術後 1 年の CT にて肝門部にリンパ節腫大を指摘され (図 7)、その後 EUS-FNA による生検で carcinoma であったことより、IPNB のリンパ節再発と診断された。精査の MRI で腹膜播種を疑われたため、胆道癌に準じて GEM+CDDP 療法を開始し、術後 2 年



図 7 門脈前区域枝に接する嚢胞のすぐ左側、かつ十二指腸球部右側に 13mm 大の腫瘤を認めた。

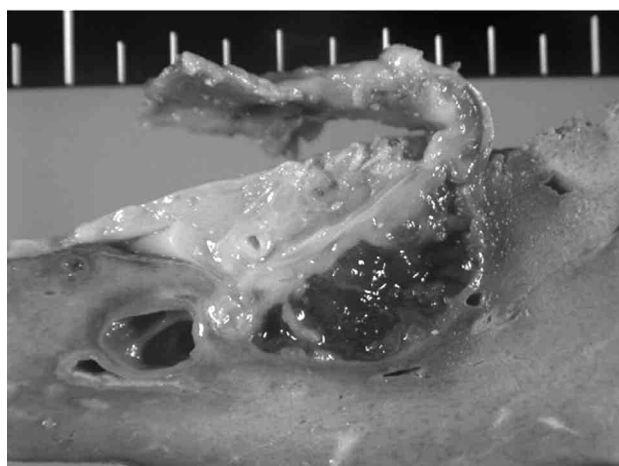


図 5 S2 の粘液を豊富に含んだ拡張胆管に、内腔に突出する病変を認めた。

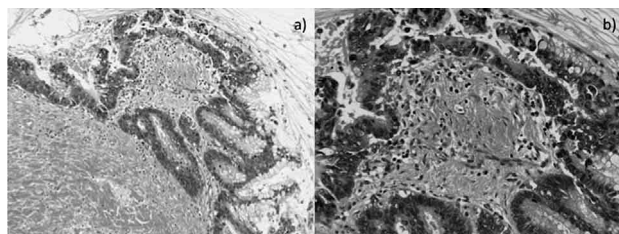


図 6

- a) 弱拡大で嚢胞状に拡張する胆管内腔に乳頭状の異型細胞増殖を認める。
- b) 強拡大で異型の目立たない円柱上皮による乳頭状隆起があり、一部に癒合のみられる腺管構造を認めた。

5 ヶ月現在、担癌状態で生存中である。

考 察

胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, 以下 IPNB) とは胆管内腔に乳頭状増殖を示す胆管上皮性腫瘍をまとめた新たな疾患概念として、2010 年の WHO 分類に肝内外の前癌病変あるいは癌病変として記載されたものである¹⁾。管腔内の乳頭状増殖という形態学的特徴に加え、腫瘍細胞の形態も膵胆管型、腸型、胃型、好酸性細胞型の細胞形態を示し、膵の管腔内乳頭状粘液性腫瘍 (IPMN) との類似点がみられる²⁾。更にさまざまな異型度が同一腫瘍内に混在している症例もみられることから、IPNB を IPMN の類縁疾患と捉え、IPMN 同様の adenoma-borderline-carcinoma sequence モデルに基づいた前癌病変と位置づけされている。しかし、IPNB では悪性腫瘍の頻度が高く、IPMN で通常みられる粘液の過剰産生は 1/3 の症例でみられる程度で必発ではない点など IPMN との相違点もみられ、今後の更なる研究が待たれる。

また従来、肝内胆管癌や肝外胆管癌の亜型の一つとしての胆管内発育型や乳頭型が、粘液産生亢進を特徴としていたことから粘液産生胆管腫瘍と呼ばれていた。これらの一部は IPNB に相当すると考えられるが、現在のところ、それらとの関連性や違いが十分に議論され、解明されているとは言い難い。

疫学的には日本、韓国、台湾からの報告が多く、60歳の男性に多くみられる。腹痛、黄疸、胆管炎、脾炎などをきたすが、無症状で発見される症例も少なくないといわれる。

特徴的な画像所見としては胆管拡張と管腔内の腫瘍像をCT、MRI、USで認めるが、胆管拡張のみで腫瘍像が捉えられないこともある。腫瘍はCTでは肝実質と比較して後期動脈相で等～高濃度に造影され、門脈相以後は高濃度には造影されない³⁾。MRIではT1強調画像で等～低信号の、T2強調画像では高信号の腫瘍として描出される⁴⁾。Endoscopic retrograde cholangiography (ERC)で乳頭開口部の開大と粘液排出を認めればIPNBの存在を間接的に診断し得る。管腔内超音波検査(IDUS)は粘膜の存在下でも腫瘍描出が可能で、広い範囲を観察可能なことから、局在診断や進達度診断に用いられる。

胆管に沿った表層進展については胆道鏡が有用で、イクラ状・顆粒状変化といった特徴的な粘膜変化を肉眼的に捉え得るのみならず、生検も可能である。IPNBでは同一腫瘍内にさまざまな異型度が混在し得るため、術前の悪性度の診断には限界があるが、切除範囲を決める目的では有用である⁵⁾。

三城らの報告では、IPNBの確定診断や治療に至るまでに平均20.1ヵ月を要し、症状が保存的に改善したり画像上明らかな悪性を疑う所見がない場合、1年以上かかっている⁶⁾。

本症例においても、胆管炎はみられるも保存的に改善し、画像上閉塞機転を認めなかったために、診断に1年半近くを要した。術前、胆道鏡による観察では腫瘍そのものは観察できず生検でも腫瘍の存在を証明できていなかったが、MRIで肝内胆管内に乳頭状の隆起性病変を認めたこと、および過剰に産生された粘液の乳頭からの排泄と、胆道造影検査で移動性の透亮像を認めたことより、粘液産生胆管腫瘍の診断に至った。

腫瘍本体と産生する粘液による胆管炎や閉塞性黄疸を繰り返すため、たとえ良性であっても切除の対象となる。また、術前に必ずしも悪性度が正しく診断されないため、肝内胆管癌もしくは肝外胆管癌に準じた術式を選択すべきである。本症例では胆管炎を繰り返す粘液産生胆管腫瘍の診断で手術を施行したが、宇田らの報告によると、粘液産生胆管腫瘍の9割以上が悪性であったため⁷⁾、本症例においても胆管癌に準じた術式を選択した。切除標本においても悪性の診断はなされなかったものの、術後

の経過において腹膜播種をきたしており、臨床的に悪性といえる。また、手術に際しては、たとえ悪性細胞が証明されていない場合でも術中の胆汁散布に十分注意する必要があるものと考えられた。

Kondoらの報告によると、切除後1年、5年、10年の生存率はそれぞれ96、84、81%と通常の胆管癌に比べて良好である⁸⁾。Nakashimaらの報告によるとIPNB切除例6例のうち、5例では無再発生存が得られ、1例に再発がみられ、術後31ヵ月後に原病死している⁹⁾。近年提唱された疾患概念であるため、厳密な長期予後の検討は未だ困難ではあるが、類縁の粘液産生胆管癌で再発を繰り返すも治療に反応し11年間の長期生存が得られている症例¹⁰⁾も報告されており、通常の胆管癌と比べslow growingであると考えられる。核異型度ごとの予後としては、Kubotaらの報告では術後1、3、5、10年後の全生存率は低～中等度異型で97.7%、92.7%、84.6%、84.6%であった。また高度異型においては100%、100%、90.9%、79.5%で浸潤癌においては92.0%、82.8%、79.2%、79.2%で、各群間において有意差は認めなかったとしている¹¹⁾。また、Jungらの報告においても、低～中等度異型と高度異型で術後全生存率、無再発生存率に有意差がなかった¹²⁾とされており、完全切除された場合には良好な予後が期待できる。

また、IPNBに対する化学・放射線療法は確立されていないが、遠隔転移を伴うIPNB症例に可及的切除を行い、術後に化学療法を追加することで2年半以上生存している例¹³⁾も報告されている。本症例においても、術後1年で再発を認めるもその後の化学療法で1年半生存しており、胆管癌よりもslow growingな疾患であることを支持するものといえる。また、粘液産生肝内胆管癌では術後24年経って再発した例¹⁴⁾も報告されており、slow growingな疾患であることと併せて考えると根治切除術後も長期間の経過観察が必要と考えられる。再発形式としては、腹膜播種、PTCD瘻孔再発、遺残胆管再発が報告されている¹⁴⁾。

繰り返す胆管炎で、閉塞機転として結石や腫瘍を認めない症例において、粘液が閉塞機転であるが精査時に排出されている場合もあり、本症例の様に当初は画像検索で閉塞機転が不明であったことから通過結石による胆管炎と診断されるも胆管炎を繰り返す症例においては本疾患を念頭に置く必要がある。

また術前に悪性所見を認めない場合もあり、本症例のように摘出組織の病理所見においても悪性度が高くなく

とも術後悪性の経過を辿る症例もあることから、悪性に準じた治療を行う必要があると考えられた。

結 語

閉塞機転が不明でかつ繰り返す胆管炎症例では、本疾患を念頭に置く必要がある。本疾患は完全切除で良好な予後が期待できるが、術前に悪性所見を認めなくても再発する症例もあること、術後長期間経って再発した症例もあることから、悪性に準じた治療を行い、通常の胆管癌よりも長期間の経過観察が必要と考えられる。

謝 辞

本症例の病理組織学的所見につき、ご指導賜りました兵庫県立淡路医療センター病理診断科の加島志郎先生に深謝致します。

文 献

- 1) 大塚将之, 清水宏明, 加藤厚, 吉富秀幸 他: IPNB の概念・診断 up date. 肝胆膵, 69: 1086-1090, 2014
- 2) Ohtsuka, M., Shimizu, H., Kato, A., Yoshitomi, H., *et al.*: Intraductal papillary neoplasms of the bile duct. Int. J. Hepatol., 2014; doi: 10.1155/2014/459091. Epub 2014 May 18. Review.
- 3) Ogawa, H., Itoh, S., Nagasaka, T., Suzuki, K., *et al.*: "CT findings of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: assessment with multiphase contrast-enhanced examination using multi-detector CT," Clin. Radiol., 67: 224-231, 2012
- 4) Yoon, H.J., Kim, Y.K., Jang, K.T., Lee, K.T., *et al.*: "Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: description of MRI and added value of diffusion-weighted MRI," Abdom. Imaging, 38: 1082-1090, 2013
- 5) Lee, S.S., Kim, M.H., Lee, S.K., Jang, S.J., *et al.*: Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. Cancer, 100: 783-793, 2004
- 6) 三城弥範, 常見幸三, 豊田昌夫, 仙崎英人 他: 肝嚢胞として 8 年間経過観察されていた胆管内乳頭状腫瘍の 1 例. 日臨外医会誌, 72: 456-460, 2011
- 7) 宇田憲司, 成末允勇, 金仁洙, 室雅彦 他: 急性膵炎を繰り返した粘液産生胆管腺腫の 1 例. 日臨外医会誌, 59: 1098-1103, 1998
- 8) Kondo, F., Nakanuma, Y., Kubota, K., Hachiya, H., *et al.*: Hepatobiliary/Pancreas Pathology: SY11-2 CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF MUCIN-PRODUCING BILE DUCT TUMOR AND MUCINOUS CYSTIC TUMOR OF THE LIVER: A MULTI-INSTITUTIONAL STUDY BY JAPAN BILIARY ASSOCIATION. Pathology, 2014 Oct; 46 Suppl 2: S24. doi: 10.1097/01.PAT.0000454131.66588.38.
- 9) Nanashima, A., Kinoshita, N., Nakanuma, Y., Zen, Y., *et al.*: Clinicopathological features of "intraductal papillary neoplasm of the bile duct" and patient outcome after surgical resection. Hepatogastroenterology, 55: 1167-73, 2008
- 10) 蔵原弘, 新地洋之, 又木雄弘, 前田真一 他: 外科的治療を繰り返し長期生存している粘液産生胆管癌の 1 例. 日消外会誌, 42: 510-515, 2009
- 11) Kubota, K., Nakanuma, Y., Kondo, F., Hachiya, H., *et al.*: Clinicopathological features and prognosis of mucin-producing bile duct tumor and mucinous cystic tumor of the liver: a multi-institutional study by the Japan Biliary Association. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci., 21: 176-185, 2014
- 12) Jung, G., Park, K., Lee, S.S., Yu, E., *et al.*: Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. J. Hepatol., 57: 787-793, 2012
- 13) 吉田優子, 味木徹夫, 上野公彦, 大坪出 他: リンパ節・卵巣転移を伴った若年女性の Intraductal Papillary Neoplasm of Bile Duct (IPNB) の 1 例. 胆道, 26: 231-236, 2012
- 14) 藤田恒憲, 味木徹夫, 沢秀博, 美田良保 他: 24 年を経過して再発した粘液産生肝内胆管癌の 1 例. 胆道, 19: 500-504, 2005

A resected case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct

Yasuhiro Ueda¹⁾, Katsufumi Miyamoto²⁾, Kohtarou Eriguchi²⁾, Hiroki Arase²⁾, Taro Kawashima²⁾, Hideki Sakahira²⁾, Masanori Takahashi²⁾, Tatsuou Ohishi²⁾, and Takashi Koyama²⁾

¹⁾*Department of Gastroenterological Surgery, Hyogo Cancer Center, Hyogo, Japan*

²⁾*Department of Surgery, Hyogo Prefectural Awaji Medical Center, Hyogo, Japan*

SUMMARY

A 62-year-old man was seen for repeated cholangitis. After further examination, he was performed an operation under the diagnosis of mucin producing bile duct tumor in left hepatic lobe. There was no evidence of malignancy, but we performed a left hepatic lobectomy with lymph node dissection, because mucin producing bile duct tumors reported tend to be malignant. On pathology, a diagnosis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) was made. IPNB is equivalent to IPMN in the biliary tract, and more and more IPNB cases have been reported. We are not certain of all of the differences between IPNBs and known diseases (e.g., mucin producing bile duct tumors). Although not all cases of IPMN are indicated for operation, we should consider resection in every case of IPNB regardless of its malignant potential, because it can cause severe complications (e.g., cholangitis and jaundice). Our case underscores the need for suspicion of IPNB in cases of repeated cholangitis.

Key words : intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB), mucin producing bile duct tumor, cholangitis